

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/000928 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12Q 1/68,  
B01J 19/00, G01N 33/483

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07537

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. Juli 2001 (02.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 32 529.7 30. Juni 2000 (30.06.2000) DE  
100 43 826.1 1. September 2000 (01.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): EPIGENOMICS AG [DE/DE]; Kastanienallee 24,  
10435 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OLEK, Alexander

[DE/DE]: Schröderstrasse 13/2, 10115 Berlin (DE).  
PIEPENBROCK, Christian [DE/DE]; Schwartzkopfs-  
trasse 7b, 10115 Berlin (DE). BERLIN, Kurt [DE/DE];  
Marienkäferweg 4, 14532 Stahnsdorf (DE).

(74) Anwälte: SCHOHE, Stefan usw.; Boehmert & Boehmert,  
Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIAGNOSIS OF DISEASES ASSOCIATED WITH THE IMMUNE SYSTEM BY DETERMINING CYTOSINE METHYLATION

(54) Bezeichnung: DIAGNOSE VON MIT DEM IMMUNSYSTEM ASSOZIIERTEN KRANKHEITEN DURCH BESTIMMUNG DER CYTOSIN-METHYLIERUNG

TG CG



A

TG CG



B

(57) Abstract: The invention relates to chemically modified genomic sequences of genes associated with the immune system, an oligonucleotide directed against said sequence and/or PNA oligomers for the detection of the methylation state of cytosine of genes associated with the immune system. The invention also relates to a method for determining genetic and/or epigenetic parameters of genes associated with the immune system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die chemisch modifizierte genomische Sequenzen von mit

dem Immunsystem assoziierten Genen, gegen die Sequenz gerichtete Oligonukleotide und/oder PNA-Oligomere zur Detektion des Cytosin-Methylierungszustandes von mit dem Immunsystem assoziierten Genen sowie ein Verfahren zur Ermittlung von genetischen und/oder epigenetischen Parametern von mit dem Immunsystem assoziierten Genen.

WO 02/000928 A3



**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung in elektronischer Form getrennt veröffentlicht; auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

1. August 2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/07537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C12Q1/68 B01J19/00 G01N33/483

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12Q B01J G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ONNO M ET AL: "CpG methylation patterns in the 5' part of nonclassical HLA-G gene in peripheral blood CD34+ cells and CD+ lymphocytes" TISSUE ANTIGENS, vol. 49, no. 4, April 1997 (1997-04), pages 356-364, XP001038213 page 358, left-hand column, paragraph 3 -page 362, right-hand column, paragraph 1 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2001

Date of mailing of the international search report

03.04.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ulbrecht, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07537

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ULBRECHT M ET AL: "The HLA-E gene encodes two differentially regulated transcripts and acell surface protein." JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 149, no. 9, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 2945-2953, XP002185558 page 2947, left-hand column -right-hand column, paragraph 1 figures 2,4	1
X	--- DATABASE GENBANK [Online] NCBI3 June 1999 (1999-06-03) MUZNY D ET AL: "Homo sapiens 12p13 BAC RPC111-43619" retrieved from HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/, accession no. AC007436 XP002184885 the whole document	1
Y	---	3-31
X	--- DATABASE GENBANK [Online] NCBI25 June 1997 (1997-06-25) MATTHIJS G ET AL: "H. sapiens gene for alpha-2-macroglobulin, exon 1" retrieved from HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/ Database accession no. Z11711 XP002184886 the whole document	1
Y	---	3-31
X	-& MATTHIJS G ET AL: "Structure of the human alpha-2 macroglobulin gene and its promoter." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 184, no. 2, 30 April 1992 (1992-04-30), pages 596-603, XP001038418 page 597, paragraphs 3,6	3-8
Y	---	9-31
X	WO 99 11824 A (HYMAN BRADLEY T ;REBECK GEORGE W (US); TANZI RUDOLPH E (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) SEQ ID NOs 2-4 abstract page 6, line 5 -page 7, line 13 claim 6	3,4,6,8, 31
Y	--- -/--	5,7,9-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07537

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POLLER W ET AL: "Cloning of the human alpha-2 macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiol site." HUMAN GENETICS, vol. 88, no. 3, January 1992 (1992-01), pages 313-319, XP001038079 page 314, right-hand column	3-8
Y	---	9-31
X	DOW D J ET AL: "alpha-2 macroglobulin polymorphism and Alzheimer disease risk in the UK" NATURE GENETICS, vol. 22, 1 May 1999 (1999-05-01), pages 16-17, XP002184883 the whole document vor allem: Seite 17, linke Spalte, 2. Absatz.	3-5,8
Y	---	6,7,9-31
Y	WO 99 28498 A (OLEK ALEXANDER ;WALTER JOERN (DE); EPIGENOMICS GMBH (DE); OLEK SVE) 10 June 1999 (1999-06-10) cited in the application the whole document	9-31
Y	---	9-31
Y	DE 199 05 082 C (EPIGENOMICS GMBH) 18 May 2000 (2000-05-18) the whole document	9-31
Y	---	9,11-15
Y	US 5 744 305 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) cited in the application column 6, line 54 claims 1,8,15,20,26 figure 14	9,11-15
A	---	24-27
A	WO 99 29898 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ;BERLIN KURT (DE); GUT IVO GLYNNE (DE); LE) 17 June 1999 (1999-06-17) page 10, line 19 -page 15, line 21	24-27
A	---	1-31
A	GRIGG G AND CLARK S: "Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA" BIOESSAYS, CAMBRIDGE, GB, vol. 16, no. 6, June 1994 (1994-06), pages 431-436, XP002106411 ISSN: 0265-9247 cited in the application the whole document	1-31
	-----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP01/07537

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
1. Claims: 30 and 31  
  
See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
4. 1, 3-31 (partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

## 1. Claims: 1, 3-31 (partly)

## Invention 1:

A nucleic acid comprising an at least 18 base long sequence segment of a chemically pre-treated DNA of a gene associated with the immune system according to Seq. ID 1 or 2; oligonucleotide with a sequence of at least 9 nucleotides which are identical to or hybridize with said sequence; a set of said oligonucleotide; the utilization of said oligonucleotide set for detecting SNPs or the methylation state of cytosines in said nucleic acid; an array or set of said oligonucleotides coupled to a solid phase; a method for the production of said array; a method for the diagnosis and/or therapy of diseases or disease predispositions using said oligonucleotide by determining cytosine methylation; a kit containing said oligonucleotide and bisulphite and the utilization of said nucleic acid, oligonucleotide, set of oligonucleotides, array or kit in the diagnosis or therapy of diseases associated with the immune system.

## 2. Claims: 1, 3-31 (partly)

## Invention 2:

A nucleic acid comprising an at least 18 base long sequence segment of a chemically pre-treated DNA of a gene associated with the immune system according to Seq. ID 3 or 4; oligonucleotides with a sequence of at least 9 nucleotides which are identical to or hybridize with said sequence; a set of said oligonucleotide; the utilization of said oligonucleotide set for detecting SNPs or the methylation state of cytosines in said nucleic acid; an array or set of said oligonucleotides coupled to a solid phase; a method for the production of said array; a method for the diagnosis and/or therapy of diseases or disease predispositions using said oligonucleotide by determining cytosine methylation; a kit containing said oligonucleotide and bisulphite and the utilization of said nucleic acid, oligonucleotide, set of oligonucleotides, array or kit in the diagnosis or therapy of diseases associated with the immune system.

ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

Continuation of Box I.1

Although claim 30 relates to a diagnostic method conducted on the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Although claims 31 relates to a method for the treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

-----  
Continuation of Box I.1

Claims: 30 and 31

PCT Rule 39.1 (iv)- Method for treatment of the human or animal body by therapy

PCT Rule 39.1 (iv)- Diagnostic method conducted on the human or animal body



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911824 A	11-03-1999	US 6342350 B	29-01-2002
		AU 9222798 A	22-03-1999
		CA 2302829 A	11-03-1999
		EP 1012341 A	28-06-2000
		JP 2001514861 T	18-09-2001
		US 2002028462 A	07-03-2002
WO 9928498 A	10-06-1999	DE 19754482 A	01-07-1999
		AU 2408599 A	16-06-1999
		CN 1283235 T	07-02-2001
		EP 1034309 A	13-09-2000
		HU 0100424 A	28-06-2001
		JP 2001525181 T	11-12-2001
		PL 341681 A	23-04-2001
		US 6214556 B	10-04-2001
DE 19905082 C	18-05-2000	AU 3144700 A	18-08-2000
		WO 0044934 A	03-08-2000
		DE 10080169 D	24-01-2002
		EP 1147228 A	24-10-2001
US 5744305 A	28-04-1998	US 5489678 A	06-02-1996
		US 5445934 A	29-08-1995
		US 5405783 A	11-04-1995
		US 5143854 A	01-09-1992
		US 6346413 B	12-02-2002
		US 6310189 B	30-10-2001
		US 5889165 A	30-03-1999
		US 5753788 A	19-05-1998
		US 6329143 B	11-12-2001
		US 6261776 B	17-07-2001
		US 6291183 B	18-09-2001
		US 6225625 B	01-05-2001
		US 5510270 A	23-04-1996
		AT 110738 T	15-09-1994
		AT 175421 T	15-01-1999
		AU 651795 B	04-08-1994
		AU 5837190 A	07-01-1991
		AU 672723 B	10-10-1996
		AU 7765594 A	04-05-1995
		BR 9007425 A	21-07-1992
		CA 2054706 A	08-12-1990
		DE 69012119 D	06-10-1994
		DE 69012119 T	22-12-1994
		DE 69032888 D	18-02-1999
		DE 69032888 T	29-07-1999
		DK 476014 T	14-11-1994
		DK 619321 T	30-08-1999
		EP 0476014 A	25-03-1992
		EP 0619321 A	12-10-1994
		EP 0902034 A	17-03-1999
		EP 0953835 A	03-11-1999
		ES 2058921 T	01-11-1994
		ES 2129101 T	01-06-1999
		GB 2248840 A,B	22-04-1992
		HK 61395 A	05-05-1995
		HK 64195 A	05-05-1995
		HU 59938 A	28-07-1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5744305	A	IL 94551 A	30-03-1995
		JP 11315095 A	16-11-1999
		JP 11021293 A	26-01-1999
		JP 4505763 T	08-10-1992
		KR 9701577 B	11-02-1997
		KR 9701578 B	11-02-1997
		WO 9015070 A	13-12-1990
		NL 191992 B	01-08-1996
		NL 9022056 T	02-03-1992
		NO 301233 B	29-09-1997
		NZ 233886 A	25-02-1993
		SG 13595 G	16-06-1995
		TW 434254 B	16-05-2001
-----			
WO 9929898	A	CA 2312052 A	17-06-1999
		EP 1036202 A	20-09-2000
		JP 2001526381 T	18-12-2001
-----			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07537

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C12Q1/68 B01J19/00 G01N33/483

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12Q B01J G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>ONNO M ET AL: "CpG methylation patterns in the 5' part of nonclassical HLA-G gene in peripheral blood CD34+ cells and CD+ lymphocytes"</p> <p>TISSUE ANTIGENS,            Bd. 49, Nr. 4, April 1997 (1997-04),            Seiten 356-364, XP001038213            Seite 358, linke Spalte, Absatz 3 -Seite 362, rechte Spalte, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09.04.02

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uilbrecht, M.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07537

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ULBRECHT M ET AL: "The HLA-E gene encodes two differentially regulated transcripts and acell surface protein." JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 149, Nr. 9, 1. November 1992 (1992-11-01), Seiten 2945-2953, XP002185558 Seite 2947, linke Spalte -rechte Spalte, Absatz 1 Abbildungen 2,4	1
X	DATABASE GENBANK 'Online! NCBI3. Juni 1999 (1999-06-03) MUZNY D ET AL: "Homo sapiens 12p13 BAC RPC111-43619" retrieved from HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/, accession no. AC007436 XP002184885 das ganze Dokument	1
Y	---	3-31
X	DATABASE GENBANK 'Online! NCBI25. Juni 1997 (1997-06-25) MATTHIJS G ET AL: "H. sapiens gene for alpha-2-macroglobulin, exon 1" retrieved from HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/ Database accession no. Z11711 XP002184886 das ganze Dokument	1
Y	---	3-31
X	-& MATTHIJS G ET AL: "Structure of the human alpha-2 macroglobulin gene and its promoter." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 184, Nr. 2, 30. April 1992 (1992-04-30), Seiten 596-603, XP001038418 Seite 597, Absätze 3,6	3-8
Y	---	9-31
X	WO 99 11824 A (HYMAN BRADLEY T ;REBECK GEORGE W (US); TANZI RUDOLPH E (US)) 11. März 1999 (1999-03-11) SEQ ID NOs 2-4 Zusammenfassung Seite 6, Zeile 5 -Seite 7, Zeile 13 Anspruch 6	3,4,6,8, 31
Y	---	5,7,9-30
	---	
	-/-	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In tionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07537

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	POLLER W ET AL: "Cloning of the human alpha-2 macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiol site." HUMAN GENETICS, Bd. 88, Nr. 3, Januar 1992 (1992-01), Seiten 313-319, XP001038079 Seite 314, rechte Spalte	3-8
Y	---	9-31
X	DOW D J ET AL: "alpha-2 macroglobulin polymorphism and Alzheimer disease risk in the UK" NATURE GENETICS, Bd. 22, 1. Mai 1999 (1999-05-01), Seiten 16-17, XP002184883 das ganze Dokument vor allem: Seite 17, linke Spalte, 2. Absatz.	3-5,8
Y	---	6,7,9-31
Y	WO 99 28498 A (OLEK ALEXANDER ;WALTER JOERN (DE); EPIGENOMICS GMBH (DE); OLEK SVE) 10. Juni 1999 (1999-06-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	9-31
Y	DE 199 05 082 C (EPIGENOMICS GMBH) 18. Mai 2000 (2000-05-18) das ganze Dokument	9-31
Y	US 5 744 305 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 28. April 1998 (1998-04-28) in der Anmeldung erwähnt Spalte 6, Zeile 54 Ansprüche 1,8,15,20,26 Abbildung 14	9,11-15
A	WO 99 29898 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ;BERLIN KURT (DE); GUT IVO GLYNNE (DE); LE) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Seite 10, Zeile 19 -Seite 15, Zeile 21	24-27
A	GRIGG G AND CLARK S: "Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA" BIOESSAYS, CAMBRIDGE, GB, Bd. 16, Nr. 6, Juni 1994 (1994-06), Seiten 431-436, XP002106411 ISSN: 0265-9247 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-31

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/07537

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 30 und 31  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1, 3-31 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## 1. Ansprüche: 1, 3-31 (teilweise)

## Erfindung 1:

Eine Nukleinsäure, umfassend einen mindestens 18 Basen langen Sequenzabschnitt, der chemisch vorbehandelten DNA eines, mit dem Immunsystem assoziierten Gens gemäß der Seq. ID 1 oder 2; Oligonukleotide mit einer Sequenz von zumindest 9 Nukleotiden, die identisch mit besagter Sequenz sind oder mit dieser hybridisieren; ein Satz besagter Oligonukleotide; die Verwendung des besagten Oligonukleotidsatzes zur Detektion von SNPs oder des Methylierungszustandes von Cytosinen in besagter Nukleinsäure; ein Array oder Satz besagter Oligonukleotide, gekoppelt an eine Festphase; ein Verfahren zur Herstellung besagten Arrays; ein Verfahren zur Diagnose und/oder Therapie von Krankheiten oder Krankheitsprädispositionen unter Verwendung besagter Oligonukleotide unter Bestimmung der Cytosin-Methylierung; ein Kit, der besagte Oligonukleotide und Bisulfit enthält; und die Verwendung besagter/m Nukleinsäure, Oligonukleotide, Satz von Oligonukleotiden, Array oder Kit zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehen.

## 2. Ansprüche: 1, 3-31 (teilweise)

## Erfindung 2:

Eine Nukleinsäure, umfassend einen mindestens 18 Basen langen Sequenzabschnitt, der chemisch vorbehandelten DNA eines, mit dem Immunsystem assoziierten Gens gemäß der Seq. ID 3 oder 4; Oligonukleotide mit einer Sequenz von zumindest 9 Nukleotiden, die identisch mit besagter Sequenz sind oder mit dieser hybridisieren; ein Satz besagter Oligonukleotide; die Verwendung des besagten Oligonukleotidsatzes zur Detektion von SNPs oder des Methylierungszustandes von Cytosinen in besagter Nukleinsäure; ein Array oder Satz besagter Oligonukleotide, gekoppelt an eine Festphase; ein Verfahren zur Herstellung besagten Arrays; ein Verfahren zur Diagnose und/oder Therapie von Krankheiten oder Krankheitsprädispositionen unter Verwendung besagter Oligonukleotide unter Bestimmung der Cytosin-Methylierung; ein Kit, der besagte Oligonukleotide und Bisulfit enthält; und die Verwendung besagter/m Nukleinsäure, Oligonukleotide, Satz von Oligonukleotiden, Array oder Kit zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehen.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 30 sich auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Obwohl der Anspruch 31 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----  
Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 30 und 31

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Regel 39.1(iv) PCT - Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: alle zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07537

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9911824 A	11-03-1999	US 6342350 B	29-01-2002
		AU 9222798 A	22-03-1999
		CA 2302829 A	11-03-1999
		EP 1012341 A	28-06-2000
		JP 2001514861 T	18-09-2001
		US 2002028462 A	07-03-2002
WO 9928498 A	10-06-1999	DE 19754482 A	01-07-1999
		AU 2408599 A	16-06-1999
		CN 1283235 T	07-02-2001
		EP 1034309 A	13-09-2000
		HU 0100424 A	28-06-2001
		JP 2001525181 T	11-12-2001
		PL 341681 A	23-04-2001
		US 6214556 B	10-04-2001
DE 19905082 C	18-05-2000	AU 3144700 A	18-08-2000
		WO 0044934 A	03-08-2000
		DE 10080169 D	24-01-2002
		EP 1147228 A	24-10-2001
US 5744305 A	28-04-1998	US 5489678 A	06-02-1996
		US 5445934 A	29-08-1995
		US 5405783 A	11-04-1995
		US 5143854 A	01-09-1992
		US 6346413 B	12-02-2002
		US 6310189 B	30-10-2001
		US 5889165 A	30-03-1999
		US 5753788 A	19-05-1998
		US 6329143 B	11-12-2001
		US 6261776 B	17-07-2001
		US 6291183 B	18-09-2001
		US 6225625 B	01-05-2001
		US 5510270 A	23-04-1996
		AT 110738 T	15-09-1994
		AT 175421 T	15-01-1999
		AU 651795 B	04-08-1994
		AU 5837190 A	07-01-1991
		AU 672723 B	10-10-1996
		AU 7765594 A	04-05-1995
		BR 9007425 A	21-07-1992
		CA 2054706 A	08-12-1990
		DE 69012119 D	06-10-1994
		DE 69012119 T	22-12-1994
		DE 69032888 D	18-02-1999
		DE 69032888 T	29-07-1999
		DK 476014 T	14-11-1994
		DK 619321 T	30-08-1999
		EP 0476014 A	25-03-1992
		EP 0619321 A	12-10-1994
		EP 0902034 A	17-03-1999
		EP 0953835 A	03-11-1999
		ES 2058921 T	01-11-1994
		ES 2129101 T	01-06-1999
		GB 2248840 A, B	22-04-1992
		HK 61395 A	05-05-1995
		HK 64195 A	05-05-1995
		HU 59938 A	28-07-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07537

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5744305 A		IL 94551 A	30-03-1995
		JP 11315095 A	16-11-1999
		JP 11021293 A	26-01-1999
		JP 4505763 T	08-10-1992
		KR 9701577 B	11-02-1997
		KR 9701578 B	11-02-1997
		WO 9015070 A	13-12-1990
		NL 191992 B	01-08-1996
		NL 9022056 T	02-03-1992
		NO 301233 B	29-09-1997
		NZ 233886 A	25-02-1993
		SG 13595 G	16-06-1995
		TW 434254 B	16-05-2001
WO 9929898 A	17-06-1999	CA 2312052 A	17-06-1999
		EP 1036202 A	20-09-2000
		JP 2001526381 T	18-12-2001